Aus der Inneren Abteilung des Juliusspitals Würzburg.
Direktor: Prof. Dr. A. Foerster.

Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Kurt Göpfert
aus Coburg.

Würzburg 1937
Buchdruckerei Richard Mayr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: Univ.-Prof. Dr. A. Foerster.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Man begegnet in der Literatur und in der Klinik immer wieder der Tatsache, daß im Verlauf eines Diabetes mellitus Nierenerkrankungen auftreten. Demgegenüber können jedoch auch Nierenfunktionsstörungen von sich aus zu einer Glykosurie, dem sog. renalen Diabetes führen, der aber mit dem echten Diabetes mellitus in keinerlei Beziehung steht. Er wird verursacht durch eine Herabsetzung der Nierendichtigkeit gegenüber Zucker, sodaß schon bei normalen Blutzuckerwerten im Harn Zucker erscheint, während das beim Gesunden erst bei einem Blutzuckerspiegel von ungefähr 150 mgr% der Fall ist. Diese Erscheinung findet sich hauptsächlich bei jungen, zarten Leuten im zweiten Decenium und im Verlauf der Schwangerschaft (Grafe). Die Unterscheidung zwischen einem renalen Diabetes und einem Diabetes mellitus, der zusammen mit einem Nierenleiden auftritt, ist jedoch leicht, da bei ersterem immer Blutzuckerwerte unter 150 mgr% festgestellt werden. Es ist deshalb von großer Bedeutung, daß man beim Begutachten der Fälle, bei denen es zu einem gemeinsamen Auftreten von Diabetes und Nierenerkrankungen gekommen ist, alle Fälle von renalem Diabetes durch Blutzuckerbestimmungen ausschließt.

Aber selbst dann weichen die Zahlenangaben, die man darüber in der Literatur findet, stark von einander ab. Man nimmt eine Nierenbeteiligung immer dann an, wenn es bei den Diabetes-Kranken zum Auftreten einer Albuminurie kommt. Eine solche wurde nach den Zusammenstellungen verschiedener Autoren in 10 bis 68,7% der Fälle gefunden. Den weitaus größten Prozentsatz ergeben die Krankengeschichten von E. Külz, nämlich 98,7%. Allerdings wechselten dabei positive und negative Eiweißbefunde mit einander ab. Dauernd wurde Albumen nur bei 79,4% der Fälle nachgewiesen. V. Noorden hat 650 Diabetes-Kranke untersucht und bei 140 eine positive Eiweißreaktion gefunden. Das entspricht 21,5%. Bei 68 Patienten, das sind 10,5% konnte er aus dem Verhalten des Urins, des Zirkulationssystems und des Verlaufes die Diagnose auf Nephritis stellen.

Schon aus diesen Statistiken sieht man, daß die Nierenbeteiligung bei Diabetes hauptsächlich in 2 Formen vorkommen kann:

1. als Albuminurie, ohne sonstige Symptome,
2. als echte Glomerulonephritis mit Albuminurie, Cylindrurie, Haematurie, Blutdrucksteigerung und Oedemen.

Es ist nun prognostisch und therapeutisch von größter Bedeutung, ob man eine fortschreitende Nephritis vor sich hat, oder eine harmlose Albuminurie, die nie zu Nierenfunktionsstörungen führt und auch

keiner Therapie bedarf. Deshalb ist es wichtig, beide möglichst frühzeitig von einander trennen zu können und v. Noorden hat die Differentialdiagnose wie folgt angegeben. Er unterscheidet sie:

1. nach dem Verhalten des Blutdruckes.

Dieser ist bei einer echten Nephritis fast immer gesteigert. Bei Albuminurie bei Diabetes dagegen ist der Blutdruck normal oder sogar geringer.

2. nach Veränderungen am Herzen.

Bei echter Nephritis haben wir frühzeitig Herzveränderungen mit klingendem zweiten Aortenton, Abrundung der Herzspitze, oder liegende Eiform des Herzens im Röntgenbild. Bei Albuminurie findet sich ein normaler Herzbefund oder einfache Schwächeerscheinungen.

3. nach Augenhintergrundsveränderungen.

Bei echter Nephritis sehen wir schon bald Augenhintergrundsveränderungen, die bei Albuminurie ausbleiben.

4. nach dem Grade der Glykosurie.

Bei echter Nephritis bestehen besonders hohe Blutzuckerwerte bei verhältnismäßig geringer Glykosurie. Bei Albuminurie dagegen verhält sich der Blutzucker wie beim nicht albuminurischen Diabetiker.

Wird bei einem Diabetes mellitus als einziges Symptom einer Nierenbeteiligung eine Albuminurie festgestellt, so kann dieselbe als völlig bedeutungslose Erscheinung angesehen werden. Sie ist bei einer Verminderung der Glykosurie und Ketonurie weitgehend besserungsfähig, ja sie kann sogar völlig verschwinden, um bei einer Verschlechterung der Stoffwechsellage von neuem wieder aufzutreten. Die Menge des ausgeschiedenen Eiweißes ist meistens gering, und hängt ab von der Stärke der Azidose und der Glykosurie. Irgend eine Beziehung zur Höhe der Eiweißzufuhr und des Eiweißumsatzes ist nicht festzustellen. Aeltere Patienten behalten ihre positive Eiweißreaktion meistens während der ganzen Dauer der Erkrankung, aber es kommt niemals zu einer Funktionsstörung der Niere, vor allem nie zu einer Schrumpfniere. Die manchmal auftretende verzögerte Wasserausscheidung ist sicher durch extrarenale Faktoren bedingt. Grafe nimmt als Ursache dafür eine Neigung des diabetischen Organismus zu Oedembildung an. Im Koma allerdings fehlen Eiweiß und Zylinder so gut wie nie im Harn, stellen jedoch auch da kein bedenkliches Symptom dar, sondern können nach Ueberwinden des Komas wieder völlig verschwinden. Irgend eine Nierenschädigung bleibt nicht zurück.

Als Ursache dieser harmlosen Albuminurie bei Diabetes wird heute allgemein die bei Diabetes häufige lipaemische und glykaemische Speicherungsnephrose angenommen. Hierüber schreiben z. B. Aschoff und Herxheimer in ihren Lehrbüchern der pathologischen Anatomie, Grafe in seinem Buch: „Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Be-

handlung", v. Noorden in „Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung". Es interessiert nun festzustellen, wie eine solche Speicherungsnephrose überhaupt zustande kommt.

Die Speicherung von Nährstoffen tritt einmal dann ein, wenn den Körperzellen im Uebermaß Nährstoffe angeboten werden, sodaß die Körperzellen nicht mehr in der Lage sind, diese völlig zu verbrennen, sondern ein Teil von ihnen in den Zellen liegen bleibt. Eine solche Anhäufung von Nährstoffen führt mit der Zeit zu einer Schädigung der Zellen, die in ihren Funktionen gehemmt sind. So konnte man z. B. bei starker Mast der Gänse, wie sie besonders im Elsaß üblich ist, ausgedehnte Organveränderungen feststellen. Beim Menschen wurden Anhäufungen von Nährstoffen in den Zellen in diesem Maße nicht gefunden. Bei Diabetes nun scheiden die Glomeruli einen stark zuckerhaltigen Urin aus. Entweder wird nun dieser Zucker schon in den Glomeruli zu Glykogen aufgebaut und dieses dann von den Epithelien der Harnkanälchen rückresorbiert, oder die Epithelien resorbieren den Zucker und bauen den Teil, den sie nicht verbrennen können, zu Glykogen um, d. h. sie speichern den im Übermaß angebotenen Zucker in Form von Glykogen. Wie oben ausgeführt, führt das jedoch zu einer Schädigung der Zellen und als klinisches Symptom dieser Schädigung tritt Albuminurie auf. Wir finden diese Glykogenspeicherung hauptsächlich in den Epithelien der Henle'schen Schleifen und sehen mikroskopisch große, blasige Zellen, die sog. Armanni-Ebstein'schen Zellen, in denen sich das Glykogen mit der Best'schen Karminfärbung nachweisen läßt.

Außer Glykogen wird von den Epithelien der Harnkanälchen infolge Ueberangebot auch noch Fett gespeichert. Wir haben bei Diabetes häufig eine starke Vermehrung des Serumfettes, worüber u. a. Bertram in seinen Ausführungen über die Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum und Douglas Collius in: „Die Rolle der Fette beim Diabetes mellitus" berichten. Sie sehen diese Lipaemie als Folge der Störung des Kohlehydratstoffwechsels an, indem der Körper versucht, auf diese Weise sein kalorisches Bedürfnis zu befriedigen. Normalerweise finden wir in den Epithelien der Schaltstücke, Schleifen und Sammelröhrchen Fett, beim Diabetiker dagegen in den Epithelien der am höchsten entwickelten Hauptstücke. Die Fettspeicherung bei Diabetes kann jedoch außer dem Ueberangebot an Fett noch eine andere Ursache haben, von der gleich die Rede sein wird.

Bisher war das Primäre die Speicherung und das Sekundäre als deren Folge die Zellschädigung. Es kann jedoch auch so sein, daß eine Zelle von irgend einer Schädigung getroffen wird, die eine Störung des Zellstoffwechsels bewirkt und die Zelle nun nicht mehr in der Lage ist, die in normaler Menge angebotenen Nährstoffe zu verbrennen und sie deshalb speichert. Diese Art der Speicherung geht immer in der gleichen Weise vor sich: zuerst kommt es zur trüben Schwel-

lung der Zelle, dann zur hyalin-tropfigen Entmischung und endlich zur Verfettung. Bei Diabetes nun können die Ketonkörper im Urin die Epithelien der Nierenkanälchen schädigen, vor allem, wenn sie wie bei schweren Fällen und beim Coma diabeticum in großen Mengen ausgeschieden werden. Als klinisches Zeichen haben wir wieder Albuminurie und Zylinder, die, wie schon erwähnt, bei Diabetes mit starker Azidose und vor allem im Koma fast nie fehlen. Als Restzustand sehen wir dann die Verfettung der am höchsten entwickelten und dadurch am leichtesten zu schädigenden Hauptstückepithelien, die noch lange eine Albuminurie unterhalten. Nie aber finden wir bei all diesen Vorgängen Veränderungen an den Glomeruli und selten Nekrosen in den Harnkanälchen, sodaß wir bei der harmlosen Albuminurie bei Diabetes keine Funktionsstörungen der Niere sehen und auch nie ein Uebergang in Schrumpfniere möglich ist. Auch alle Sektionsbefunde bei Patienten, die im Koma gestorben sind, stimmen darin überein, daß Veränderungen an den Glomeruli nicht zu finden sind. Solche Sektionsbefunde bringt z. B. Martinetti in seinen „Betrachtungen über die renale Komponente beim diabetischen Koma". Er fand außer Nephrose, Hepatitis diffusa, Myokarddegeneration, Erweiterung des rechten Herzens und Stauungsmilz. Auch in all den mir zur Verfügung stehenden Sektionsberichten fand sich nirgends eine Angabe über Glomerulus-Veränderungen. Dagegen wie schon v. Noorden berichtet, findet man bei Diabetes außer in der Niere auch in anderen Organen weitgehende degenerative Veränderungen, die jedoch genau wie in der Niere durch zweckmäßige Behandlung wieder rückgängig gemacht werden können. Wenn also der Gesamtstoffwechsel gebessert wird, wird auch der Stoffwechsel jeder einzelnen Zelle gebessert und sie kann die bisher gespeicherten Nährstoffe durch Verbrennung wieder beseitigen.

Erwähnt muß hier noch werden, daß v. Noorden die lipaemische und glykaemische Nephrose bei Diabetes nur mit Einschränkung gelten läßt, indem er die Ansicht äußert, daß eine Albuminurie bei Diabetes schon so früh auftrete, daß Epithelveränderungen der Harnkanälchen noch gar nicht vorliegen könnten. Eine eigene Erklärung für diese Tatsache führt er jedoch nicht an.

Aschoff faßt all diese, in diesem Abschnitt erwähnten Nierenerscheinungen unter dem Begriff der Nephropathia diabetica zusammen.

Während nun bisher bei der harmlosen Albuminurie die direkten Zusammenhänge mit Diabetes klarliegen, ist das bei der Glomerulonephritis nicht mehr der Fall. Wir haben gesehen, daß die Glomeruli bei den ganzen Degenerationsvorgängen, die bei Diabetes in der Niere stattfinden, nicht beteiligt sind. Ueber die Entstehungsursache der Glomerulonephritis gehen die Ansichten noch weit auseinander. Ein

Teil der Path.-Anatomen, wie z. B. Hübschmann, nehmen an, daß das Blut in dem verzweigten Gefäßsystem eines Glomerulus langsamer fließt, Bakterien länger liegen bleiben und so mehr Endotoxine frei werden können als an anderen Stellen und dadurch eine Schädigung hervorgerufen wird. Dagegen wenden sich wieder andere, wie z. B. Randerath, die behaupten, daß man bei einer Glomerulonephritis noch niemals Bakterien im Blute oder im Urin gefunden habe und glauben, da es sich immer um eine doppelseitige Erkrankung handelt, daß Ueberempfindlichkeitsreaktionen eine Rolle spielen. Der Kliniker Volhard jedoch nimmt an, daß die Ursache eine Ichaemie der Glomeruli ist, hervorgerufen durch eine toxisch bedingte Kontraktion der kleinsten Arterien. Ricker dagegen glaubt an eine Lähmung der Art. afferentes bei gleichzeitiger Verengerung der Art. interlobulares. Gegen diese beiden Ansichten wenden die Path. Anatomen wieder ein, daß keine Veränderungen in der Niere zu finden seien, die dafür sprächen. Darin aber sind alle einig, daß eine Glomerulonephritis nur im Anschluß an eine Infektion auftritt und hervorgerufen wird durch die Endotoxine von Streptokokken, Pneumo-, Gono- und Meningokokken, sowie Typhusbakterien, nicht durch Staphylokokken.

Es kann daher der Diabetes als solcher nicht die direkte Ursache einer Glomerulonephritis sein und Grafe steht auf dem Standpunkt, daß der Diabetiker nicht mehr wie ein anderer Kranker oder Gesunder zu Kombinationen mit Nierenleiden neigt. V. Noorden dagegen glaubt, daß sich die Niere des Diabetikers in einem Zustand erhöhter Krankheitsbereitschaft befindet. Man könnte daran denken, daß sich die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des diabetischen Organismus gegenüber Infektionen auch in einem gehäuften Auftreten der Glomerulonephritis bemerkbar macht. Sichere Anhaltspunkte dafür sind jedoch nicht gegeben. Wenn aber im Verlauf eines Diabetes mellitus eine Glomerulonephritis auftritt, so verläuft sie:

1. bedeutend bösartiger als eine isolierte Nephritis, und
2. kommt es zu Ausscheidungsanomalien der Niere, in dem Sinne, daß Zucker und Ketonkörper im Harn weniger werden, im Blut aber zunehmen.

V. Noorden berichtet z. B., daß nur in einem Drittel seiner Fälle die Nephritis mehrere Jahre hindurch einen gutartigen Charakter bewahrte. Bei den meisten artete sie nach 2 bis 3 Jahren in recht üble Formen aus, indem Arteriosklerose mit ihren Folgeerscheinungen (insbesondere schwere Angina pectoris, Apoplexien, Myodegeneratio cordis, periphere Gangrän) den Tod herbeiführte. Er hat in den letzten 20 Jahren 30 Fälle dieser Art gesehen, bei denen eine Nephritis bei Diabetes zur Schrumpfniere führte. Meistens bestanden zunächst als Zeichen einer Nierenerkrankung Albuminurie und Glykosurie eine zeitlang nebeneinander. In dem gleichen Maße aber, in dem die wei-

teren Symptome einer Nephritis auftraten und sich verschlimmerten, ging die Glykosurie zurück. Die Kohlehydratmengen, die früher bei den Patienten zu Glykosurie führten, mußten weit überschritten werden, bevor wieder Zucker im Harn auftrat. So berichtet v. Noorden von einem Patienten, der 1,5% Harnzucker und etwas Eiweiß im Urin hatte. Im Jahr darauf verschwand nach einer Kur der Zucker im Urin, das Eiweiß stieg. Trotzdem der Patient große Kohlehydratmengen zu sich nahm, war eine Glykosurie nicht mehr zu erreichen. Dagegen stellten sich bei ihm die typischen Symptome einer Schrumpfniere ein, der er nach 5 Jahren erlag.

Dieses Erlöschen der Glykosurie bei Nephritis führte in früheren Jahren zu der irrigen Annahme, daß es zu einer Heilung des Diabetes gekommen sei. Dann aber wurde zuerst von R. Lépine und Naunyn nachgewiesen, daß trotz der niedrigen Harnzuckerwerte eine beträchtliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels vorliegt, von einer Heilung des Diabetes also nicht die Rede sein kann. V. Noorden beschreibt einen Fall, bei dem trotz 210 mgr% Blutzucker der Harn zuckerfrei war. Diebold fand einen Patienten, bei dem infolge chronischer Nephritis Glykosurie erst bei Blutzuckerwerten über 356 mgr% auftrat. Das ist natürlich ein extremer Fall, meistens liegt die Nierenschwelle bei Nephritis zwischen 200—260 mgr % (unter Nierenschwelle versteht man den Blutzuckerspiegel, bei dem eben Zucker im Urin erscheint. Normal ist er ungefähr 150 mgr%, jedoch schwankt er häufig.)

Den gleichen Bedingungen wie der Zucker unterliegen auch die Ketonkörper bei Nephritis, d. h. wir finden trotz erhöhter Acetonwerte im Blut keine Ketonurie. Diebold stellte bei einem Patienten im Serum 9 mgr% Aceton fest, während Aceton im Harn nicht zu finden war. Eigenartig aber ist, daß die Patienten trotz dieser Anhäufung von Zucker und Ketonkörper im Blute selten an einem Koma, sondern an einer Urämie infolge Schrumpfniere zugrunde gehen.

Die Ursache für diese erhöhte Nierendichtigkeit, die im Verlauf einer Nephritis bei Diabetes auftritt, ist unbekannt, Diebold nimmt dafür einen begleitenden Gefäßprozeß an, den er mit F. Volhard für die Folge eines aktiven, zur Gefäßkontraktion führenden Mechanismus hält. Ebenso ist unbekannt, warum die Nephritis bei Diabetes einen so unberechenbaren und unheilvollen Verlauf nimmt. Vielleicht hängt das zusammen mit der herabgesetzten Resistenz des Diabetikers gegenüber Infektionen.

Die dritte Art der Nierenerkrankungen, die man auch bei Diabetikern findet, ist die Nephrosklerose in ihrer benignen und malignen Art. Sie steht jedoch in keinem direkten Zusammenhang mit Diabetes und wird auch in ihrem Ablauf durch den begleitenden Diabe-

tes nicht beeinflußt. Grafe (1930), v. Noorden, Thanhauser, Umber u. a. haben gefunden, daß der Diabetes als solcher nicht schädigend auf das Herz- und Gefäßsystem wirkt.

Als Letztes bleibt nun noch die eigenartige Tatsache zu erwähnen, daß es im Coma diabeticum immer wieder zu Ausscheidungsanomalien der Nieren kommt. Man findet jedoch an ihnen bei den Sektionen niemals größere Veränderungen, die zu der Annahme einer organischen Schädigung berechtigt hätten. Es müssen diesem Versagen der Nierentätigkeit im Koma wohl funktionelle Störungen zugrunde liegen. Labbé und Boulin (1934) z. B. haben 32 Fälle von Coma diabeticum beobachtet, von denen die Hälfte Erscheinungen von Niereninsuffizienz zeigten mit Albuminurie, Cylindrurie und Erhöhung des Harnstoffes im Blute. Die Mortalität war doppelt so groß wie beim einfachen Koma. Ebenso erwähnt M. Roch (1935) die Tatsache, daß es beim Koma zu einer Niereninsuffizienz kommen kann. Holmes (1935) beschreibt 5 Fälle mit tödlichem Ausgang, bei denen der Rest-N erheblich erhöht war. Es bestand Wasserverarmung mit Vermehrung der Blutkonzentration und vermindertem Blutvolumen. Im Verlauf des Komas kam es zu einem Schockstadium, bei dem die Kapillarzirkulation der Nieren völlig darnieder lag und eine Anurie auftrat mit Stickstoffzurückhaltung. V. Noorden beschreibt einen Fall, bei dem trotz 970 mgr% Blutzucker im Urin nur 0,85% Zucker war, Stahl (1928) sogar einen mit 1400 mgr% Blutzucker und nur 1,3% Harnzucker. Diese Ausscheidungsinsuffizienz der Niere gegenüber Zucker, die im Koma immer wieder auftritt, wird von vielen anderen Autoren bestätigt. Die gleiche Erscheinung zeigt sich jedoch auch gegenüber den Ketonkörpern. Bertram z. B. veröffentlicht Fälle, bei denen er im Blute 97,3 mgr%- sogar 97,6 mgr% und ein anderes Mal 98,1 mgr% ß-Oxybuttersäure gefunden hat und trotzdem die Ketonkörperreaktion im Urin negativ war. Diese Beispiele zeigen, daß bei Niereninsuffizienz im Koma 5 verschiedene Symptome vorkommen können:

1. Albuminurie und Cylindrurie,
2. Oligourie bis Anurie,
3. Koma ohne Glykosurie,
4. Koma ohne Ketonurie,
5. Koma mit Rest-N. und Harnstoffretention.

Für diese Erscheinungen werden nun von den einzelnen Autoren die verschiedensten Erklärungsversuche gegeben. Das erste Symptom, die Albuminurie und Cylindrurie, wird wohl durch eine Schädigung der Nierenkanälchenepithelien durch die Ketonkörper verursacht sein. Für die übrigen nimmt z. B. Joslin in seinem Lehrbuch: „Treatment of diabetes mellitus" eine besondere Form von Glomerulonephritis an.

Er stützt seine Annahme durch Sektionsbefunde, bei denen er hochgradige Blutarmut der stark geschwollenen Nieren, gelbliche Farbe, starke Durchfeuchtung nach Art eines Oedems, geringe Schwellung und Kernvermehrung der Glomeruli gefunden hat. Da es aber nie zu einer Blutdrucksteigerung kommt und die obigen Symptome sehr schnell wieder schwinden, glauben u. a. Klein und Holzer (1929) an eine funktionelle Nierenschädigung durch die Ketonkörper. Auch Nonnenbruch steht auf diesem Standpunkt.

Eigenartig jedoch ist, daß die 5 Symptome fast niemals alle zusammen vorkommen, sondern meistens finden wir nur das eine oder das andere, ohne daß eine bestimmte Gesetzmäßigkeit festzustellen ist. Schon diese Tatsache macht es unwahrscheinlich, daß eine Niereninsuffizienz allein sie verursacht, denn eine solche müßte doch eine größere Gleichmäßigkeit des Erscheinungsbildes zeigen. Vielmehr ist man versucht anzunehmen, daß Nierenschädigung, Kreislaufstörungen und Stoffwechselanomalien zusammenwirken und je nachdem, ob das eine oder das andere überwiegt, werden auch verschiedene Symptome im Vordergrund stehen. Auf jeden Fall aber ist die Prognose einer Ausscheidungsstörung im Koma schlecht, die Mortalität ist doppelt so hoch wie beim einfachen Koma.

Eigene Zusammenstellungen.

Ich habe nun 171 Krankengeschichten von Diabetes-Patienten aus der Inneren Abteilung des Julius-Spitales Würzburg auf Nierenbeteiligung hin durchgesehen. Dabei fand ich bei 58 Kranken eine positive Eiweißreaktion im Harn, was einem Prozentsatz von 26,3% entspricht. 43 Patienten hatten außer der Albuminurie keine weiteren Nierensymptome, während ich bei 15 Fällen, das sind 8,7%, aus den angegebenen Erscheinungen auf Nephritis schließen konnte. Die elf Fälle von Koma, bei denen Eiweiß ja immer positiv ist, sind in obige Angaben nicht mit eingerechnet.

In den mir zur Verfügung stehenden Krankengeschichten habe ich die in der Literatur angegebene Tatsache bestätigt gefunden, daß eine Albuminurie bei Diabetes eine völlig harmlose Erscheinung ist. Meistens handelt es sich nur um ganz geringe Eiweißmengen, wobei positive und negative Befunde mit einander abwechseln können. Bei einer Besserung der Glykosurie und Ketonurie verschwand das Eiweiß im Urin völlig. Nur bei einigen älteren Patienten war es dauernd in Spuren vorhanden, aber auch dann waren niemals Zeichen für eine Funktionsstörung der Niere zu finden. Es kam nie zu Blutdruckerhöhung, Rest-N-Vermehrung oder Oedemen. Hierfür einige Beispiele:

Fall 1: Frau Sch., 55 Jahre.

Bei der Einlieferung hatte die Patientin 6% Zucker, Aceton und Eiweiß waren positiv. Im Sediment fanden sich einige Leukocyten. Blutdruck war 125/75 mm Hg., Rest-N nicht erhöht, keine Oedeme.

Am 5. Tag: Zucker 1,6%, Aceton negativ, Eiweiß opal, im Sediment einige Leukocyten.

Am 8. Tag: Zucker negativ, Aceton negativ, Eiweiß negativ, Sediment unverändert. Dieser Befund bestand bis zum 28. Tag.

Am 28. Tag: Zucker 0,5%, Aceton negativ, Eiweiß opal, Sediment ohne pathologischen Befund.

Von da an wurden täglich 20 Einheiten Insulin gegeben, worauf der Zucker im Harn dauernd negativ blieb, Eiweiß jedoch immer in Spuren vorhanden war. Am 34. Tag wurde die Patientin mit diesem Befund entlassen.

Fall 2: Frau F., 48 Jahre.

Bei der Einlieferung hatte die Patientin 5,6% Zucker, Aceton war positiv, Eiweiß 1/2‰ Eßbach. Im Sediment fanden sich Leukocyten und vereinzelte kleine Zylinder.

Am 10. Tag: Zucker 1,8%, Aceton negativ, Eiweiß opal, im Sediment vereinzelt Leukocyten.

Am 19. Tag: Zucker 1,8%, Aceton negativ, Eiweiß ½‰ Eßbach, Sediment unverändert.

Am 24. Tag: Zucker 1,4%, Aceton negativ, Eiweiß opal, Sediment unverändert.

Am 34. Tag: Zucker negativ, Aceton negativ, Eiweiß negativ, im Sediment einzelne Leukocyten.

Mit diesem Befund wurde die Patientin am 38. Tag entlassen. Nephritische Symptome bestanden während der Erkrankung nie.

Fall 3: Frau K., 69 Jahre.

Bei der Einlieferung hatte die Patientin 1,5% Zucker, Eiweiß und Aceton waren stark positiv, Sediment ohne path. Befund.

Am 3. Tag: Zucker 0,4%, Aceton negativ, Eiweiß positiv, Sed.o.B.

Am 4. Tag: Zucker 0,2%, Aceton negativ, Eiweiß opal. Sed. o. B.

Am 5. Tag: Zucker negativ, Aceton negativ, Eiweiß negativ, Sed. o. B. Von da an blieb Eiweiß im Urin dauernd negativ, obwohl der Harnzucker nochmal bis 1,4% anstieg.

Am 19. Tag wurde die Patientin völlig geheilt entlassen.

Fall 4: Frau E., 55 Jahre.

Bei der Einlieferung hatte die Patientin 5% Zucker, Aceton und Eiweiß waren positiv, im Sediment einige Epithelien.

Am 8. Tag: Zucker 0,2%, Aceton neg., Eiweiß opal, Sed. o. B.
Am 12. Tag: Zucker 0,1%, Aceton neg., Eiweiß neg., Sed. o. B.
Von nun an blieben bis zur Entlassung der Harnzucker immer niedrig, Eiweiß und Aceton negativ.

Fall 5: Herr S., 63 Jahre.

Bei der Aufnahme hatte Patient 2% Zucker, Eiweiß und Aceton waren positiv. Im Sediment fanden sich vereinzelt Leukocyten.
Am 5. Tag: Zucker 2%, Aceton neg., Eiweiß opal, Sed. unverändert.
Am 9. Tag: Zucker 0,1%, Aceton neg., Eiweiß opal, Sed. unverändert.
Am 15. Tag: Zucker 0,75%, Aceton neg., Eiweiß neg., Sed. unverändert.
Von da an blieben Eiweiß und Aceton trotz leichtem Schwanken der Zuckerwerte dauernd negativ. Im Sediment fanden sich dauernd einige Leukocyten.

Aber nicht nur beim unkomplizierten Diabetes ist die Albuminurie eine völlig belanglose Erscheinung, sondern auch die Albuminurie und Cylindrurie des Komas geht nach dessen Heilung wieder völlig zurück. Auch hier kommt es nie zu Funktionsstörungen der Nieren.

Fall 6: Herr B., 59 Jahre.

Der Patient wurde im Januar 1933 mit einem Coma diabeticum in bewußtlosem Zustande eingeliefert. Dabei hatte er 1,6% Zucker, Aceton und Eiweiß waren stark positiv, im Sediment Komacylinder. Am 6. Tag war das Koma überwunden, Zucker 0,1%, Aceton negativ, Eiweiß opal, Sediment ohne pathologischen Befund.
Am 9. Tag Zucker 0,2%, Aceton negativ, Eiweiß negativ, Sed. o. B.
Mit diesem Befund wurde der Patient am 12. Tag entlassen. Als er im Jahre 1936 zur Einstellung seines Zuckers wieder ins Krankenhaus kam, hatte er kein Eiweiß im Urin und das Sediment war ohne pathologischen Befund. Die Nierenbeteiligung im Koma hatte also keine Folgen nach sich gezogen.

Als Nächstes möchte ich nun einige Fälle bringen, bei denen der Diabetes mellitus mit einer Glomerulonephritis zusammen auftrat. Die in der Literatur angegebene Tatsache, daß die Nephritis in diesem Falle bösartiger verläuft, wie sonst, konnte ich nicht mit Sicherheit feststellen. Aus den Krankengeschichten ist der Verlauf der Erkrankung nur während einiger Wochen oder Monate zu ersehen, während Beginn und Ende zugleich meistens nicht festzustellen waren. Sehr schön aber ist zu erkennen, daß es bei einer Nephritis bei Diabetes zu einer Erhöhung der Nierendichtigkeit gegenüber Zucker und Ketonkörpern kommt.

Fall 7: Herr D., 51 Jahre.

Der Patient wurde mit Diabetes und Nierenbeschwerden im August 1933 eingeliefert. Eiweiß war ¼‰ Eßbach. Im Sediment fanden sich Zylinder und Erythrozyten. Beim Wasserversuch retinierte er 200 ccm, die Konzentrationsbreite lag zwischen 1016 und 1030. Der Blutdruck betrug 210/100 mm Hg, der Blutzucker 128 mgr%, der Harnzucker 0,2%, der Rest-N 44,1 mgr%. Kreislauf normal. Nach 4 Wochen wurde der Patient weitgehend gebessert entlassen.

Im Mai 1934 erfolgte Neuaufnahme. Bei der Einlieferung bestanden Cyanose, leichte Oedeme, Stauungsbronchitis, Tachycardie und Hypertrophie des linken Ventrikels. Der Blutdruck war 220/110 mm Hg. Im Urin fand sich Eiweiß in Höhe von 2‰ Eßbach. Beim Wasserversuch retinierte er 400 ccm, das spez. Gewicht bliebt unbeweglich auf 1015. Der Patient zeigte also das typische Bild einer Niereninsuffizienz mit dekompensiertem Hochdruck. Dabei stieg im Laufe der Erkrankung der Blutzucker bis 220 mgr% und trotzdem waren im Harn nie Zucker und Aceton zu finden.

Es hat sich also bei dem Patienten in nicht ganz einem Jahr ein bestehendes Nierenleiden sehr verschlimmert und zu gleicher Zeit trat eine beträchtliche Erhöhung der Nierenschwelle gegenüber Zucker auf.

Fall 8: Frau P., 59 Jahre.

Die Patientin wurde im April 1934 zur Einstellung ihres Diabetes eingeliefert. Der Blutzucker betrug 194,7 mgr%, der Harnzucker 4,5%. Aceton war positiv. Irgendwelche Erscheinungen vonseiten der Niere bestanden nicht. Im Laufe der Behandlung sank der Blutzucker auf 154 mgr%. Harnzucker und Aceton wurden negativ. Mit diesem Befund wurde die Patientin entlassen.

Am 26. November 1934 erfolgte Neuaufnahme. Die Patientin klagte über heftige Schmerzen in der Nierengegend, im Urin fand sich Eiweiß in Höhe von 2‰ Eßbach, im Sediment Leukocyten und Erythrocyten. Der Rest-N betrug 52,3 mgr%, der Blutzucker 282 mg%, der Harnzucker 3,0%. Aceton war positiv, der Blutdruck 132/70 mm Hg. Es hat sich also um einen Diabetes mit Nephritis gehandelt.

am	30.	11.	Eiw.	½ ‰ Essbach,	Rest-N	37,5 mg%	Blz.	334 mg%	Hz.	3,0%,	Acet +
„	3.	12.	„	pos.	„	27,4 „	„	336 „	„	2,2%,	„ +
„	8.	12.	„	„	„	normal	„	318 „	„	1,2%,	„ +
„	15.	12.	„	„	„	normal	„	285 „	„	0,6%,	„ −
„	20.	12.	„	„	„	normal	„	227 „	„	neg.,	„ −
„	30.	12.	„	¼ ‰ Essbach	„	normal	„	180 „	„	„	„ −
„	3.	1.	„	positiv	„	normal	„	226 „	„	0,1%,	„ −
„	15.	1.	„	„	„	normal	„	220 „	„	neg.,	„ −

Im Sediment fanden sich immer noch Leukocyten und vereinzelte Erythrocyten. Mit diesem Befund wurde Patientin entlassen. Während also die Patientin im April 1934 noch eine normale Nieren-

schwelle gegenüber Zucker hatte, kam es im Verlauf der Nephritis zu einer Vergrößerung der Nierendichtigkeit. Am 20. 12. war bei einem Blutzuckerspiegel von 227 mgr% der Zucker im Harn zum ersten Mal negativ und blieb es beim weiteren Sinken der Blutzuckerwerte. Als der Blutzucker am 3. 1. nochmals auf 226 mgr% anstieg, erschien im Urin wieder 0,1% Zucker, während er bei 220 mgr% zuckerfrei war. Man kann daher annehmen, daß die Nierenschwelle infolge der Nephritis auf 220—225 mgr% Blutzucker angestiegen ist.

Fall 9: Frau E., 55 Jahre.

Die Patientin wurde mit typischen Nephritissymptomen eingeliefert. Der Blutzucker betrug 448 mgr%, der Harnzucker 3%, Aceton war negativ. Unter der Behandlung heilte die Nephritis völlig, sogar Eiweiß wurde negativ. Trotzdem war vom 8. Tage an im Urin kein Zucker mehr zu finden, obwohl sich der Blutzuckerspiegel dauernd auf Werten über 200 mgr% hielt. Nach größeren Insulingaben ging auch er zur Norm zurück.

Fall 10. Frau D., 57 Jahre.

Die Patientin wurde im Mai 1930 zur Einstellung ihres Diabetes eingewiesen. Der Blutzucker betrug 192,3 mgr%, der Harnzucker 2%. Eiweiß war negativ, das Sediment ohne pathologischen Befund. Bei der Entlassung war der Blutzucker auf 153 mgr% gesunken, der Zucker im Harn verschwunden. Kein Nierenbefund. Im November 1934 wurde die Patientin von neuem eingeliefert mit Herzinsuffizienz und Oedemen an beiden Beinen. Der Blutdruck betrug 185/90 mm Hg. Im Harn fand sich Eiweiß in Höhe von 1‰ Eßbach, im Sediment hyaline Zylinder und Erythrocyten. Die Nieren haben beim Wasserversuch zwar nicht retiniert, aber die Konzentrationsbreite war schmal. Rest-N 35,0 mgr%. Obwohl der Blutzucker 201,4 mgr% betrug, waren weder Zucker noch Aceton im Urin. Im Verlauf der Erkrankung stieg das Eiweiß bis 20‰ Eßbach an, der Blutzucker bis 360 mgr% und trotzdem blieb der Harn zuckerfrei. Als jedoch nach vierwöchentlicher Behandlung das Eiweiß auf 6‰ Eßbach und der Blutzucker auf 181,4 mgr% zurückgegangen waren, trat im Harn zum ersten Mal 0,2% Zucker auf. Es war also im Verlauf einer schweren Nephritis zu einer Erhöhung der Nierendichtigkeit gegenüber Zucker gekommen, die sich nach Besserung des Nierenbefundes wieder behob.

Fall 11: Herr H., 62 Jahre:

Der Patient wird bewußtlos mit uraemischen Symptomen eingeliefert. Das Eiweiß war im Urin stark positiv, im Sediment fanden sich Leukocyten und Erythrocyten. Der Rest-N betrug 232,2 mgr%.

der Blutzucker 650 mgr%, der Harnzucker 0,7%. Aceton war negativ. Exitus nach 3 Tagen.

Auch hier fanden sich also infolge der Schrumpfniere trotz hoher Blutzuckerwerte im Harn nur geringe Zuckermengen, Aceton war sogar völlig negativ.

Aus all diesen Beispielen geht hervor, wie weitgehend sich Glomerulonephritis und Diabetes gegenseitig beeinflussen und wie ernst in diesem Falle die Prognose zu stellen ist.

Wenn wir nun zusammenfassend unser Material mit den Literaturangaben vergleichen, zeigt sich, daß die bei uns gefundenen Prozentzahlen für die Häufigkeit des Auftretens von Nierenerscheinungen bei Diabetes einen Mittelwert darstellen und ungefähr mit den Zahlenangaben von Noordens übereinstimmen.

Wir sahen als Zeichen einer Nierenbeteiligung eine positive Eiweißreaktion in 26,3% unserer Diabetesfälle, von Noorden bei 21,5% seiner Patienten. Bei uns hatten 8,7% eine echte Nephritis, bei ihm 10,5%. Im ganzen schwanken bei den verschiedenen Autoren die Angaben zwischen 10 und 68%. Ist es nun im Verlauf eines Diabetes zu einer Erkrankung der Nieren gekommen, kann es sich entweder um eine einfache Albuminurie oder um eine echte Nephritis handeln. Bei der einfachen Albuminurie, die sonst keine Symptome aufweist, findet man path.-anatomisch eine lipämische und glykämische Speicherungsnephrose der Harnkanälchen-Epithelien, die durch die im Urin ausgeschiedenen Ketonkörper und den Harnzucker verursacht wird. Es kommt dabei jedoch nie zu Nierenfunktionsstörungen und die Erscheinungen sind bei Aufhören der Glykosurie und Ketonurie weitgehend besserungsfähig, eine Tatsache, die ich in allen unseren Fällen bestätigt fand. Nur Fall 1 schied während der ganzen Dauer seines Krankenhausaufenthaltes Eiweiß aus, aber auch hier war außerdem kein Nierenbefund zu erheben.

Im Gegensatz dazu verläuft eine echte Glomerulonephritis bei Diabetes sehr bösartig und führt fast ausnahmslos in kurzer Zeit zur Schrumpfniere. Außerdem nimmt oft während der Erkrankung die Nierendichtigkeit gegenüber Zucker und Aceton zu, so daß man trotz hohem Zucker und Acetonspiegel im Blute nur verhältnismäßig geringe Mengen im Urin findet. Auch diese in der Literatur häufig angeführten Erscheinungen sah ich in unserem eigenen Krankenmaterial weitgehend bestätigt. Den höchsten Blutzuckerwert fand ich bei Fall 11, wo trotz 650 mg% Blutzucker nur 0,7% Harnzucker ausgeschieden wurde. Das letzte nun, die Ausscheidungsstörungen im Koma werden in der Literatur sehr verschieden beurteilt und sind wohl nur teilweise auf eine Niereninsuffizienz zurückzuführen. Vielmehr scheinen dabei auch Kreislaufstörungen und noch unbekannte Stoffwechselanomalien eine entscheidende Rolle mitzuspielen.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Foerster für die Überlassung des Themas, sowie für seine mir jederzeit freundlichst gewährte Hilfe meinen verbindlichen Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

Aschoff: „Lehrbuch der path. Anatomie".

Bertram: „Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum" erschienen in: Ergebnisse der inn. Med. Bd. 43.

Collius: „Die Rolle der Fette beim Diabetes mellitus", erschienen in: Quart. I. Med., N. s. 2 (1933).

Diebold: „Diabetes bei Nierenerkrankungen", erschienen in: Archiv klin. Med. Bd. 178.

Grafe: „Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung".

Grote: „Der Anteil der Niere an der Zuckerkrankheit", erschienen in: Münch. Med. Wochenschr. 1934 I.

Handmann: „Über die Ursachen der verminderten Resistenz bei Diabetikern gegen Infektionskrankheiten", erschienen in: Archiv klin. Med. Bd. 102.

Herxheimer: „Grundriß der pathologischen Anatomie".

Holmes: „Tödliches diabetisches Koma mit akutem Nierenversagen", erschienen in: Ann. int. Med. 9 (1935).

Kakumoto: „Beiträge zur Erforschung der verminderten Resistenz des diabetischen Organismus", erschienen in: Mitt. med. Akad. Kioto 8 (1933).

Labbé-Boulin: „Die Schwierigkeiten der Erkennung ungewöhnlicher Formen von diabetischem Koma", erschienen in: Presse méd. 1934. 2.

Lyall-Anderson: „Diabetisches Koma. Die Änderungen des Blutharnstoffgehaltes", erschienen in: Quart. Inn. Med. N. s. 1 (1932).

Martinetti: Betrachtungen über die renale Komponente beim diabetischen Koma". Boll. Soc. méd-chir. Catania 2 (1934).

Müller-Seifert: „Taschenbuch der med. Diagnostik".

Nonnenbruch: „Uraemie bei Nichtnierenkranken", erschienen in: Med. Welt 1934.

von Noorden: „Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung".

Roch: „Schädigung und Funktionsstörungen der Niere bei Zuckerkranken". Riforma med. (1935).

Strauß: „Diabetes und chirurgische Nierenerkrankung", erschienen in: Zeitschr. klin. Med. 125 (1933).

Terbruggen: „Degeneration, Speicherung und Nephrose", erschienen in: Klin. Wochenschr. 1935. 2.

Zardi: „Hochdruck und Diabetes", erschienen in: Archiv Fisopatologia ecc. 2 (1933).

Mein Lebenslauf.

Ich wurde am 21. September 1912 in Würzburg geboren als Sohn des damaligen Amtsanwaltes August Göpfert und seiner Ehefrau Katahrina, geb. Scherpf. Ich besuchte die Volksschule in Würzburg, die Realschule Memmingen und die Oberrealschule Kempten, wo ich im März 1931 mein Abitur ablegte. Darauf studierte ich an den Universitäten Würzburg und Kiel Medizin und machte im Sommer 1933 in Würzburg mein Physikum. Anschließend war ich an der Universität Freiburg i. Br. und an der medizinischen Akademie Düsseldorf immatrikuliert und bestand hier im Dezember 1936 mein medizinisches Staatsexamen. Seit 28. Dezember 1936 bin ich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. A. Foerster am Juliusspital Würzburg als Medizinalpraktikant.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich versichere hiemit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe verfaßt habe und nur die darin angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Kurt Göpfert.